

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНОВ *HELICOBACTER PYLORI* С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ

Макаренко Е.В., Лиманов С.И., Огизко С.В., Матвеевко М.Е.,  
Воропаева А.В., Сапего Л.Г., Кавцевич М.Л., Окорочков А.Н.  
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»

**Введение.** Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) широко распространена среди населения большинства стран мира. Исследование генетических признаков патогенности *H. pylori* представляется актуальным в связи со способностью этого микроорганизма приводить к развитию различных вариантов гастродуоденальной патологии: гастрита, язвенной болезни и рака желудка. Клинические проявления, вызванные присутствием *H. pylori* в желудке человека, зависят от вирулентности микроорганизма и генетических особенностей хозяина [3, 5, 8]. Проведенные ранее исследования неоднозначно оценивают взаимосвязь клинических и морфологических признаков гастродуоденальной патологии с определенными генотипами *H. pylori*. Имеются сообщения, демонстрирующие влияние патогенных штаммов *H. pylori* на возникновение гастродуоденальных язв и гистологических признаков воспаления и атрофии желез слизистой оболочки желудка (СОЖ) [3, 4, 10]. Другие авторы не находят четкой ассоциации клинических исходов и патоморфологии с субтипами *H. pylori* [2, 8].

В Республике Беларусь не проводилось исследований, посвященных изучению взаимосвязи генетических характеристик *H. pylori* и морфологических характеристик СОЖ. Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи генов *H. pylori* *cagA*, *babA*, *jhp0917* и *jhp0918* с морфологическими изменениями СОЖ у больных дуоденальной язвой.

**Материалы и методы.** Нами обследовано 207 больных дуоденальными язвами (ДЯ) в фазе обострения и ремиссии в возрасте от 20 до 60 лет. Всем пациентам была проведена фиброзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной биопсией. Для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) брались биопсийные образцы из антрального отдела желудка. ПЦР производилась с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия), «Амплисенс» (Россия) и «Thermo Hybaid» (Германия) по стандартной методике, разработанной Центральным НИИ эпидемиологии МЗ РФ [11]. Определялись *cagA*, *babA*, *jhp0917* и *jhp0918* гены *H. pylori*.

Для морфологического исследования во время ФЭГДС получали 2 биоптата из середины антрального отдела желудка и 2 – из середины тела желудка. Окраска препаратов осуществлялась гематоксилин-эозином, по Гимзе, ШИК-реакцией и альциановым синим. Описание гистологических препаратов проводилось в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской системы [1] с использованием визуально-аналоговой шкалы. Градации оценок включали: 0, 1, 2 и 3 балла. Проведен анализ взаимосвязи с изученными генотипами *H. pylori* следующих морфологических показателей: атрофия желез, активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация), хроническое воспаление (мононуклеарная инфильтрация), наличие лимфодных фолликулов в СО

антрального отдела и тела желудка. обработка производилась методом непараметрической статистики по критерию  $\chi^2$  Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** Все обследованные нами пациенты с дуоденальной язвой распределялись на две группы в зависимости от степени выраженности изучаемого гистологического признака. К первой группе относили пациентов с минимальной выраженностью гистологических изменений или его отсутствием (0-1 балла), ко второй группе относили пациентов с умеренной или выраженной степенью признака (2-3 балла). Выявлены статистически значимые отличия между группой пациентов с более высокой степенью активности воспаления в СО антрального отдела желудка и присутствием *babA* гена *H. pylori* ( $\chi^2=9,15$ ;  $p=0,002$ ). В этой группе ген *babA H. pylori* обнаруживался у 44,3% больных, в то время как у пациентов с отсутствием или минимальной активностью воспаления он выявлялся только в 29,9% случаев. Хроническое воспаление в СО антрального отдела желудка ассоциировалось с *cagA*-геном *H. pylori* ( $\chi^2=5,22$ ;  $p=0,022$ ). Данный ген присутствовал у 80% пациентов второй группы и у 64,2% в первой группе. Атрофия желез в СО тела желудка была ассоциирована с присутствием гена *jhp0917 H. pylori* ( $\chi^2=4,18$ ;  $p=0,041$ ). У пациентов с атрофией ген *jhp0917* находили в 9,5% случаев и в 2,1% -- при отсутствии атрофии. Статистически значимых взаимосвязей между другими морфологическими показателями и изученными генами не было получено ( $p>0,1$ ).

**Полученные нами результаты** не противоречат сообщениям других авторов. Исследование, проведенное L. J. van Doorn с соавторами [4] показало, что во многих странах мира *vacAs1/cagA+* генотип был достоверно чаще ассоциирован с гастродуоденальной язвой, чем с другой патологией. Имеются данные о том, что генотипы *vacAs1ml*, *cagA+* *H. pylori* в значительной степени ассоциировались с большей плотностью заселения желудка *H. pylori*, высокими степенями лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, атрофией, интестинальной метаплазией и наличием повреждения эпителия [9]. Гены *jhp0917* и *jhp0918*, особенно их сочетание в значительной степени ассоциировались с высоким риском дуоденальной язвы, атрофии СОЖ и раком желудка [3]. Штаммы *H. pylori* содержащие *babA2* или тройной набор патогенных генов – *babA2/cagA+/vacAs1ml* – ассоциируются с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией, усилением пролиферации желудочного эпителия в антральной части желудка и predisполагают к развитию рака желудка [7, 10, 12].

Таким образом, присутствие патогенных штаммов *H. pylori* у больных дуоденальными язвами может приводить к развитию патоморфологических изменений СОЖ.

**Выводы.** Выявлена ассоциация между показателем активности в слизистой оболочке антрального отдела желудка и геном *babA H. pylori*, воспалением в слизистой оболочке антрума и геном *cagA H. pylori* и атрофией желез слизистой оболочки в теле желудка и геном *jhp0917 H. pylori*.

Литература:

1. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System / M.F.Dixon [et al.] // Amer. J. Surg. Pathol. – 1996 – Vol. 20, No. 10 – P. 1161-1181.
2. Discrimination between Cases of Duodenal Ulcer and Gastritis on the Basis of Putative Virulence Factor of *Helicobacter pylori* / Y. Yamaoka [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40, No 6. – P. 2244-2246.

3. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori* / H.Lu, P.-I Hsu., D.Y.Graham, Y.Yamaoka // Gastroenterology. – 2005 – Vol. 128 – P. 833–848.
4. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori* / van Doorn L.J. [et al.] // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116, No 4. – P. 823–830.
5. Go, M.F. Review article: Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / M.F. Go // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002 – Vol. 16, suppl 1. – P. 3–15.
6. Graham, D.Y. *Helicobacter pylori* infection is the primary cause of gastric cancer / D.Y. Graham // J. Gastroenterol. – 2000 – Vol. 35 – P. 90–97.
7. *Helicobacter pylori* babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia / C.-F. Zambon [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 56. – P. 287–291.
8. *Helicobacter pylori* Genotypes in Children from a Population at High Gastric Cancer Risk: No Association with Gastroduodenal Histopathology / A. I. Costa Lopes [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 2113–2122.
9. *Helicobacter pylori* Genotypes May Determine Gastric Histopathology / C.Nogueira [et al.] // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158, No 2 – P. 647–654.
10. Key importance of the *Helicobacter pylori* adherence factor blood group antigen binding adhesin during chronic gastric inflammation / C.Prinz [et al.] // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 1903–1909
11. Rapi and Simple method for purification of nucleic acids / R.Boom [et al.] // J. Clinical Microb. – 1990 – Vol. 28, No. 3. – P. 495–503
12. Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions / J.Yu [et al.] // Gut. – 2002 – Vol. 51. – P. 480–484.